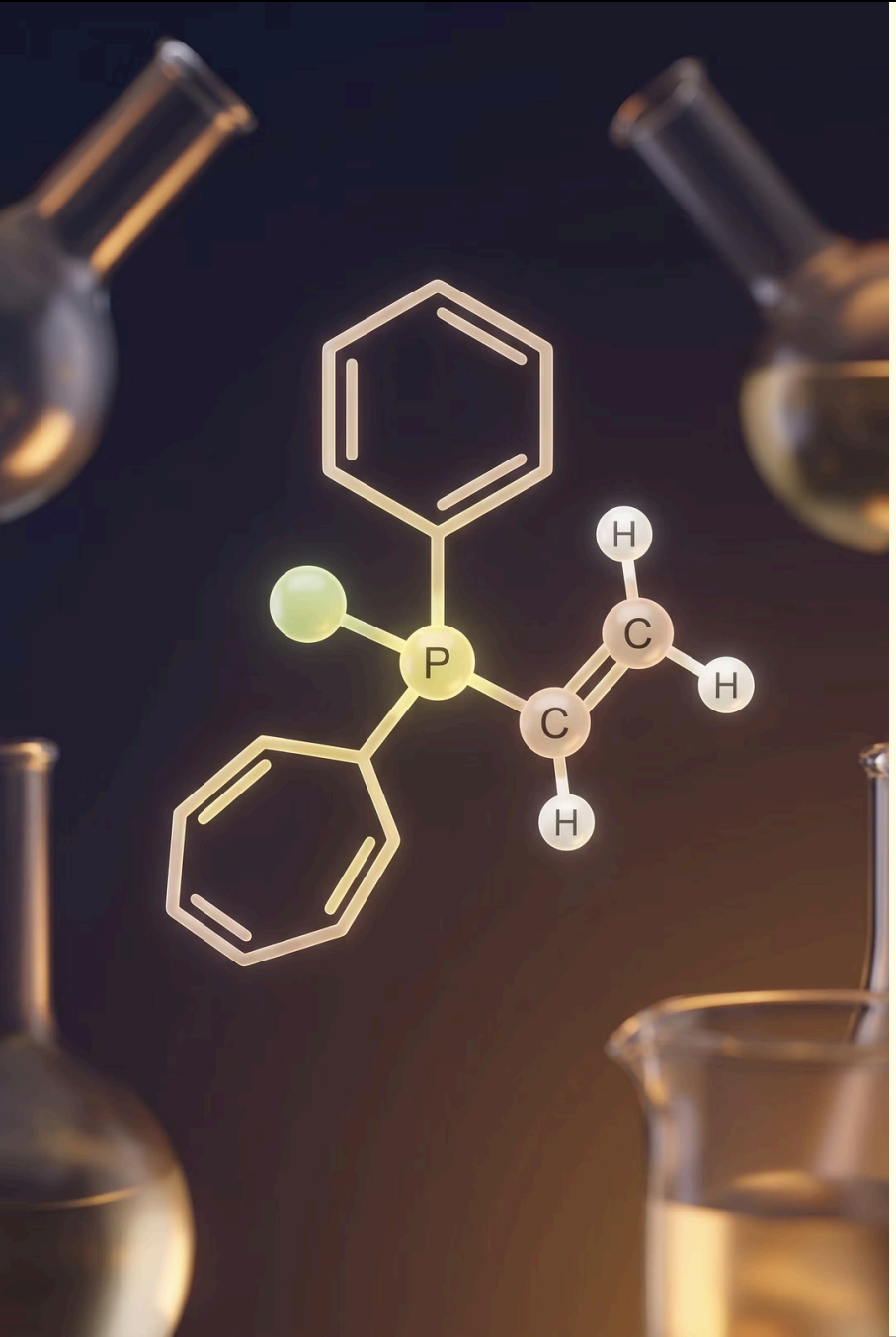
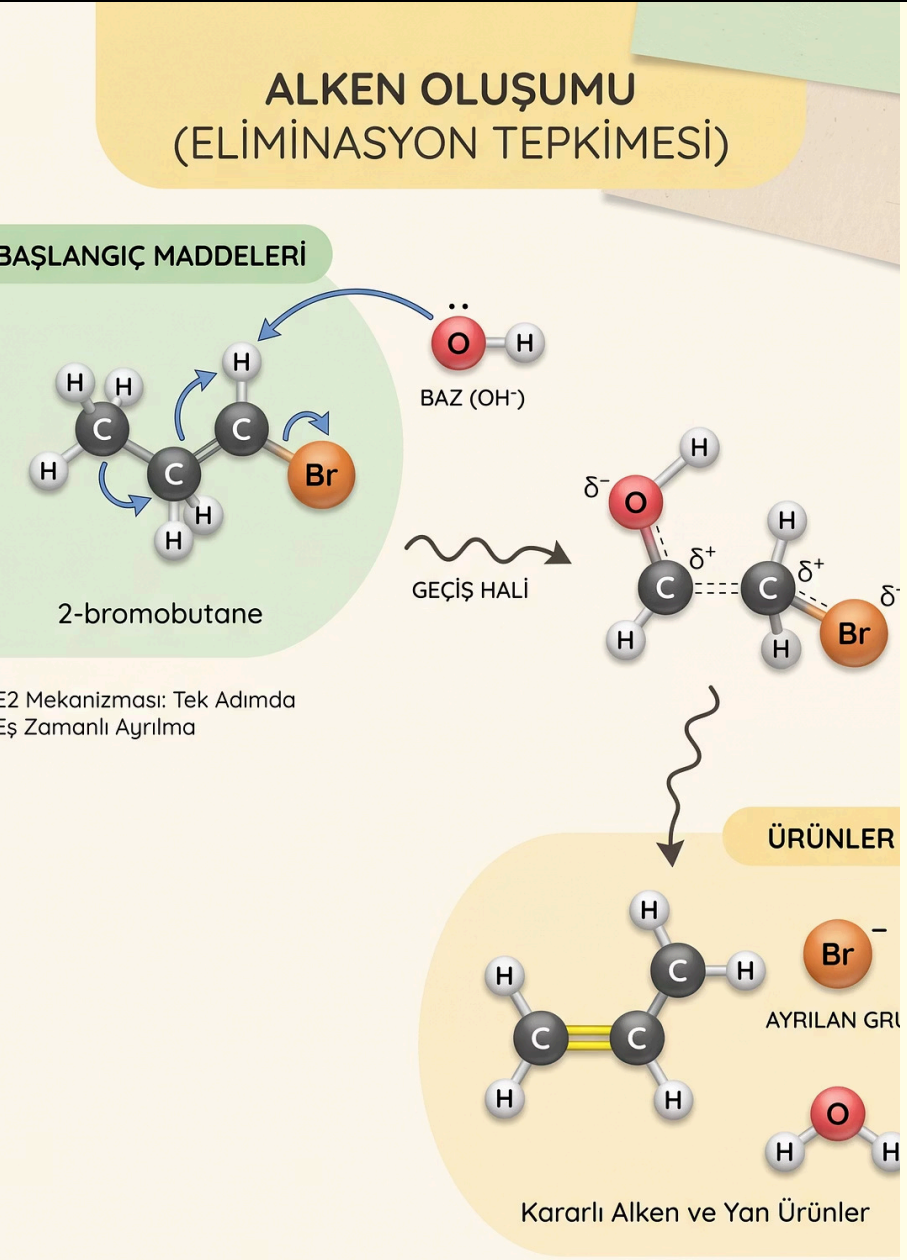


Wittig Tepkimesi

Moleküler Mimaride Termodinamik Zorunluluklar ve Stereokimyasal Hassasiyet

DERS SUNUMU

TERADİGMA



Tepkimenin Kimliği

Temel Tanım

Aldehit veya ketonların **fosfonyum ilidleri** ile tepkimesi sonucu alken sentezlenir.

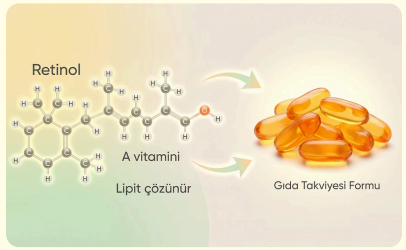
Çift Bağın Konumu

Çift bağın konumu, termodinamik kararlılıkla değil; reaktiflerin yapısıyla kesin olarak tayin edilir.

Nobel Ödülü

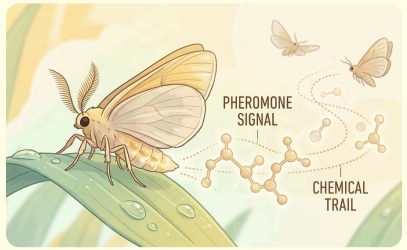
Georg Wittig bu tepkimeyi keşfettiği için **1979 Nobel Kimya Ödülü**'ne layık görülmüştür.

Tepkimenin Önemi



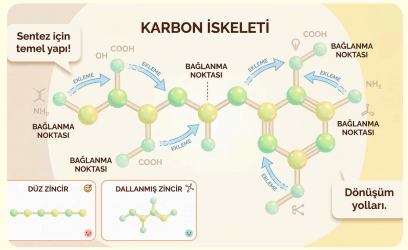
A Vitamini Sentezi

Endüstriyel boyutta A vitamini sentezinde kullanılır; retinol iskeletinin inşasında kritik rol oynar.



Böcek Feromonları

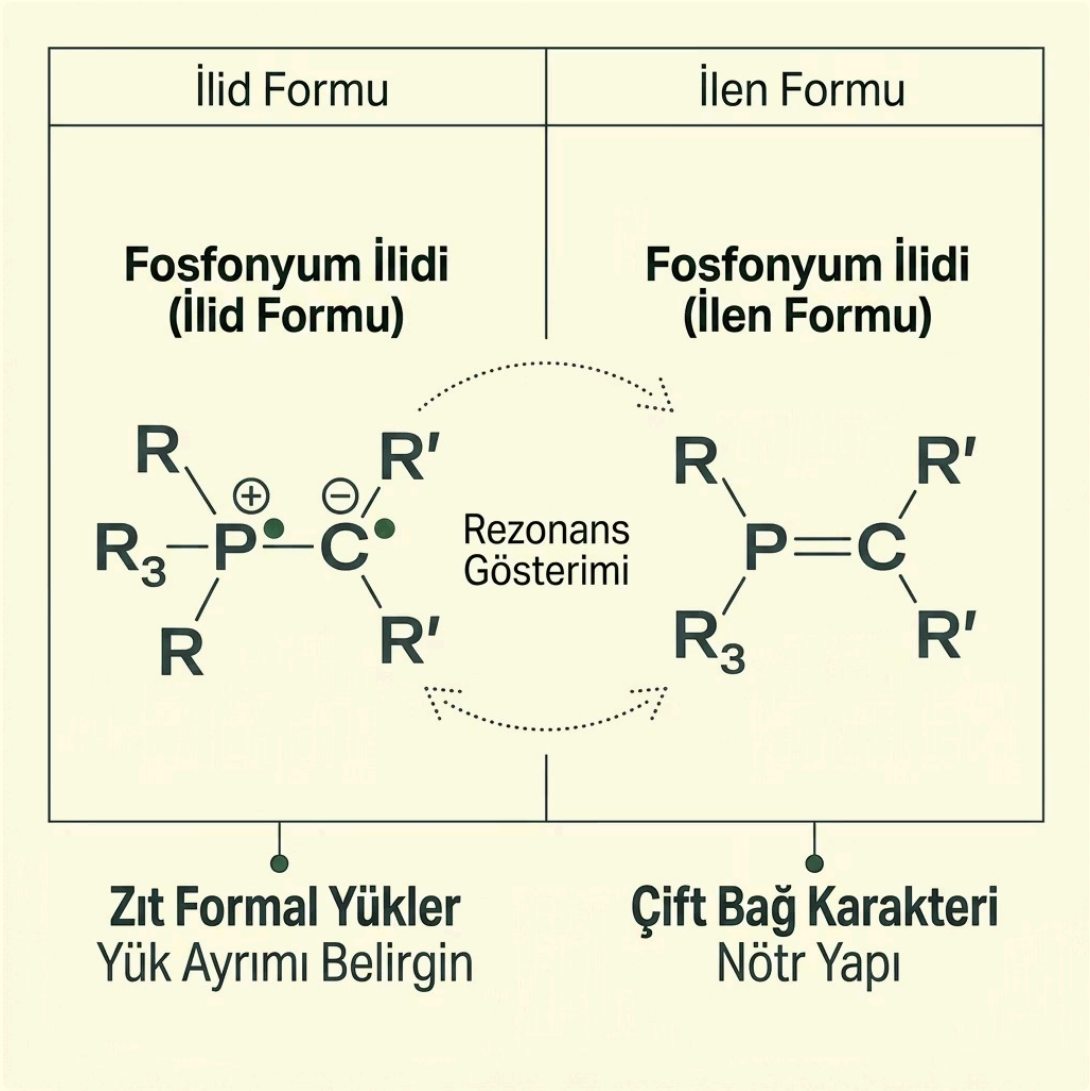
Böcek feromonlarının üretiminde kritik rol üstlenir; geometrik seçicilik hayati önem taşır.



Karbon İskeleti İnşası

Karbon iskeletlerinin inşasında diğer eliminasyon yöntemlerinden ayırt edici özelliklere sahiptir.

Fosfonyum İlidinin Yapısı



Dipolar Yapı

Bitişik atomlar üzerinde zıt formal yükler taşıyan dipolar bir türdür: pozitif yüklü fosfor, negatif yüklü karbon.

İki Rezonans Formu

- **İlid formu:** $R_3P^+–C^-R'_2$ — yük ayrımı belirgin
- **İlen formu:** $R_3P=CR'_2$ — fosfor-karbon arasında çift bağ karakteri

İlidin Elektronik Yapısı

Kuantum Mekaniksel Kanıt

Kuantum mekaniksel hesaplamalar ve kristalografik veriler, ilid formunun reaktiviteyi açıklamada daha etkili olduğunu gösterir.

Hiperkonjugasyon

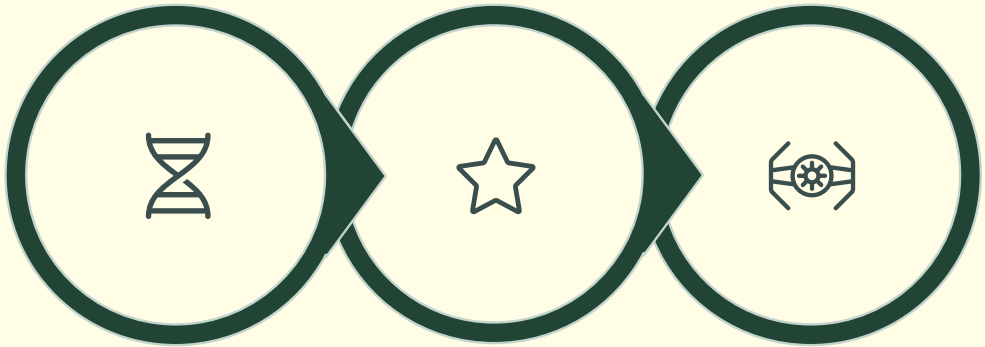
Karbon üzerindeki negatif yük, fosforun sigma-karşıt bağ orbitallerine (σ*) hiperkonjugasyon yoluyla delokalize edilir.

Nükleofilik Karakter

Bu elektronik dağılım, karbon atomunun nükleofilik karakterini baskın kılar.

> 💭 *Kör ve şuursuz atomların bu denli hassas bir elektronik dengeyi sürdürmesi; hangi ilim ve iradenin eseridir?*

Fosfonyum Tuzu Nasıl Hazırlanır?



SN2 Mekanizması

Trifenilfosfin (Ph_3P) gibi üçüncül fosfinler, alkil halojenürlerle SN2 tepkimesine girer.

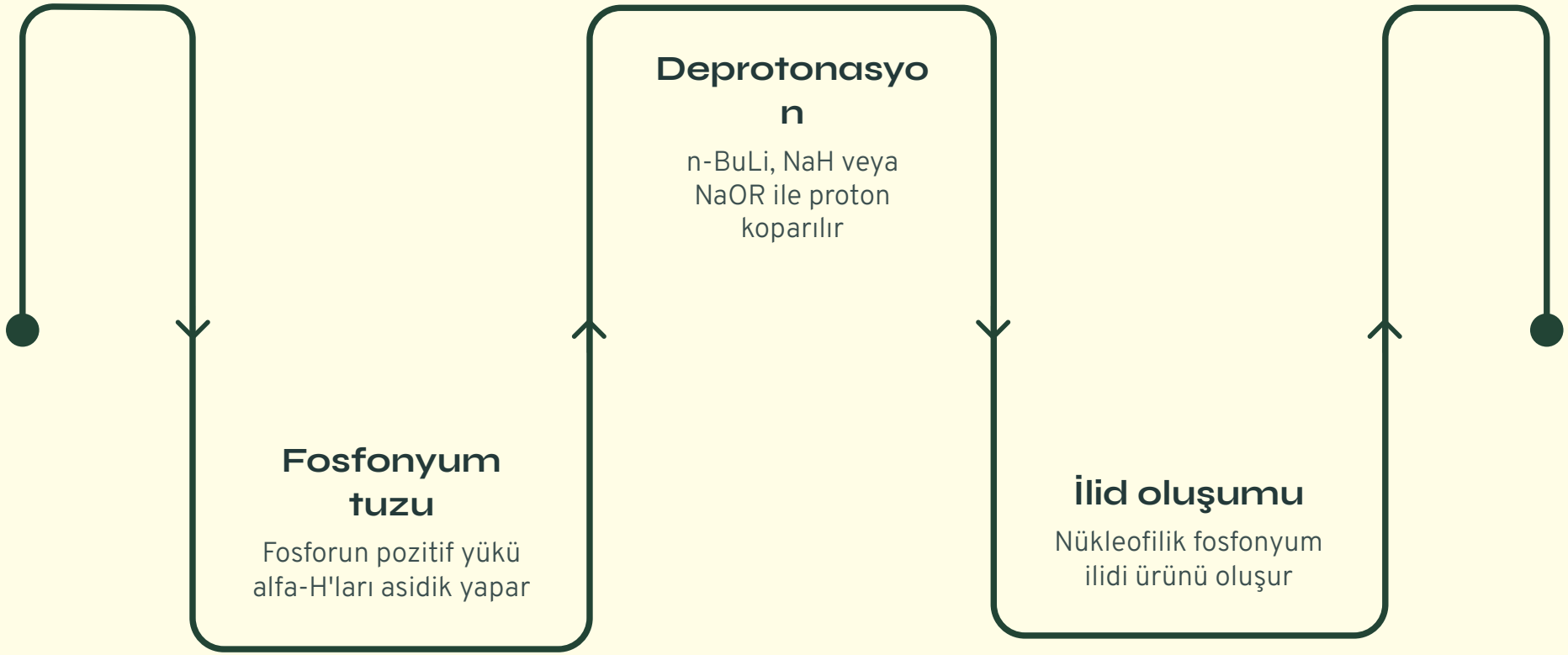
Elektronik Yönelim

Fosfor üzerindeki eşleşmemiş elektron çifti, elektrofilik karbona yönelir.

Ürün

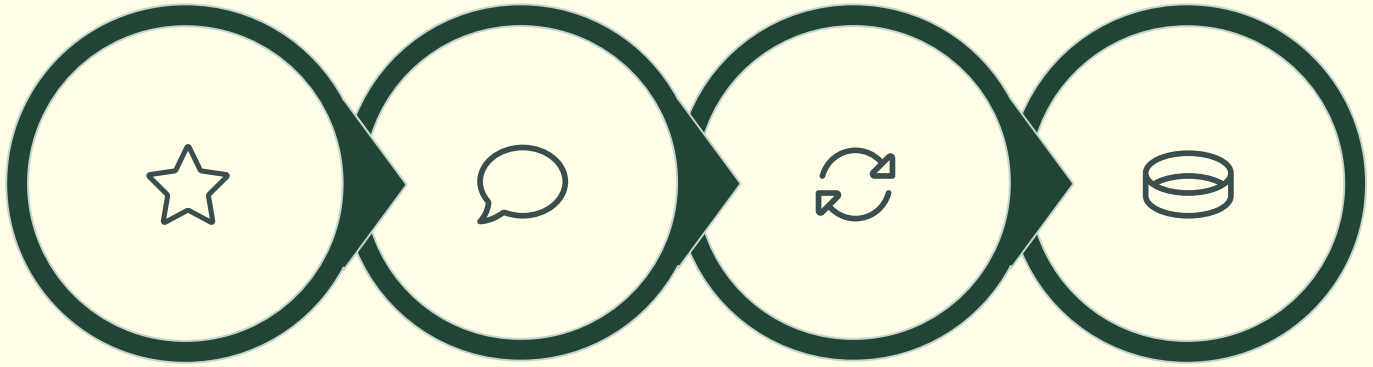
Sterik engelin en az olduğu yörüngeden gerçekleşen bu etkileşim, tetrahedral katyonik yapıyı meydana getirir.

İlid Oluşumu: Deprotonasyon



Fosforun pozitif yükünün indüktif etkisi, alfa-karbondaki hidrojen atomlarını asidik hale getirir. n-BuLi, NaH veya NaOR gibi güçlü bazlarla bu protonlar koparılır ve sonuçta nükleofilik karakteri baskın fosfonyum ilidi elde edilir.

Mekanizma: [2+2] Siklo-Katılma



01

Nükleofilik Yaklaşma

İlid üzerindeki nükleofilik karbon, karbonil grubunun elektrofilik karbonuna yaklaşır.

02

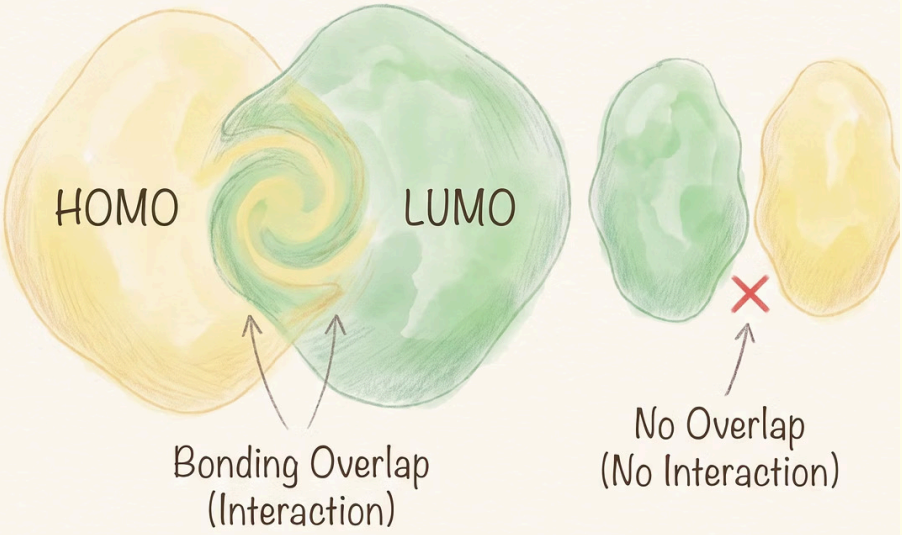
O–P Etkileşimi

Eş zamanlı olarak karbonil oksijeni ile fosfor arasında etkileşim başlar.

03

Asenkron İlerleme

Bu süreç eşzamanlı (concerted) fakat asenkron (asynchronous) olarak ilerler.



Quantum Symmetry &
HOMO-LUMO Overlap

Orbital Uyumu ve Geometrik Zorunluluk

Asenkron Bağ Oluşumu

Karbon-karbon bağı oluşumu, fosfor-oksijen bağından bir miktar ileridedir.

HOMO-LUMO Uyumu

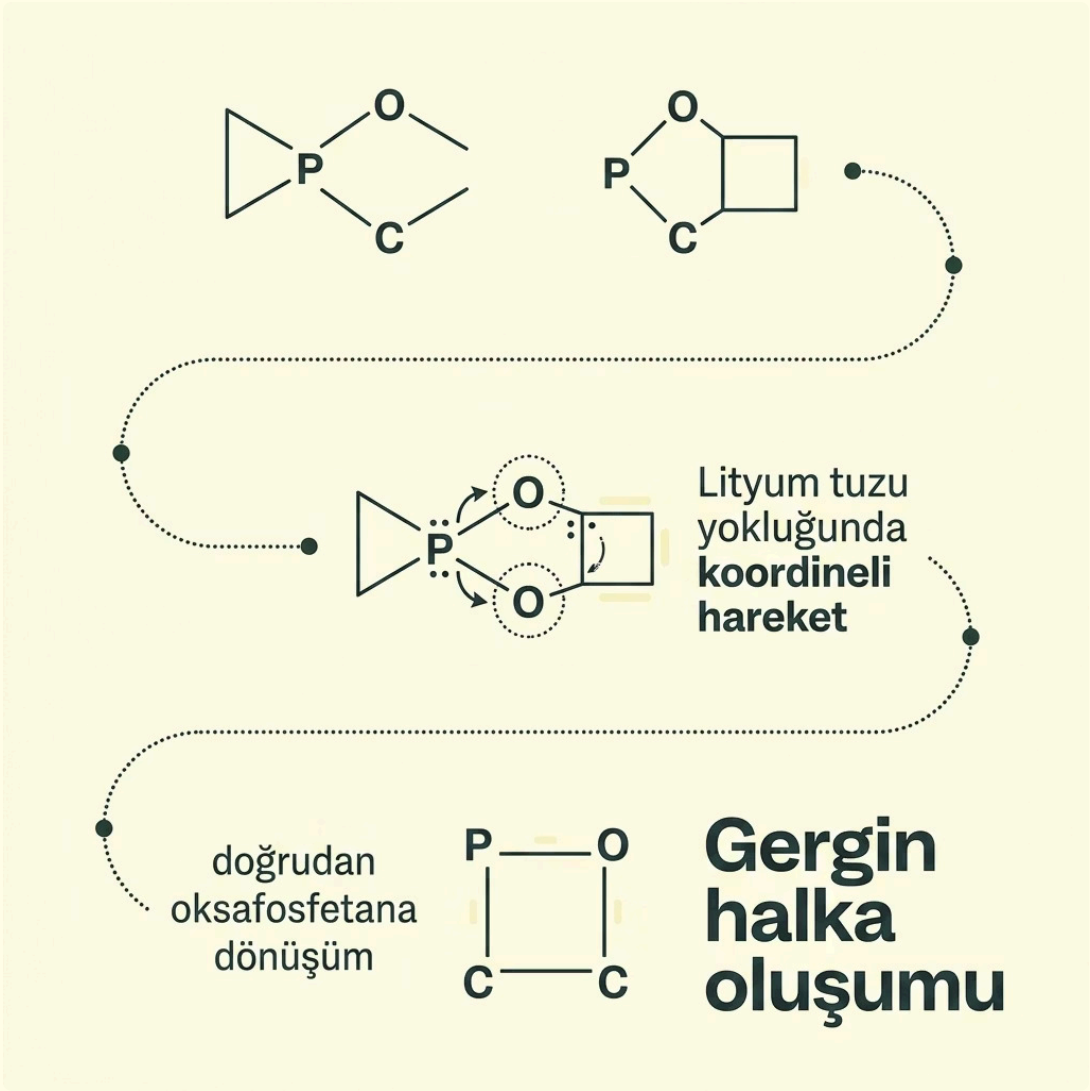
Oksafosfetan halkasının kurulabilmesi için HOMO ve LUMO orbitallerinin uzaydaki yönelimleri mükemmel uyum içinde olmalıdır.

Geometrik Seçicilik

Milyarlarca farklı çarpışma açısı içinde yalnızca doğru geometrideki karşılaşma ürüne dönüşür.

> 💭 *Sistemin rastgeleliğe bu denli kapalı olması; arkasında işleyen yasaların ve o yasaları koyan iradenin mükemmelliğine işaret eder.*

Oksafosfetanın Oluşumu



Dört Üyeli Halka

Koordineli hareket sonucu dört üyeli gergin bir halka olan **oksafosfetan** meydana gelir.

Betain Yapısı

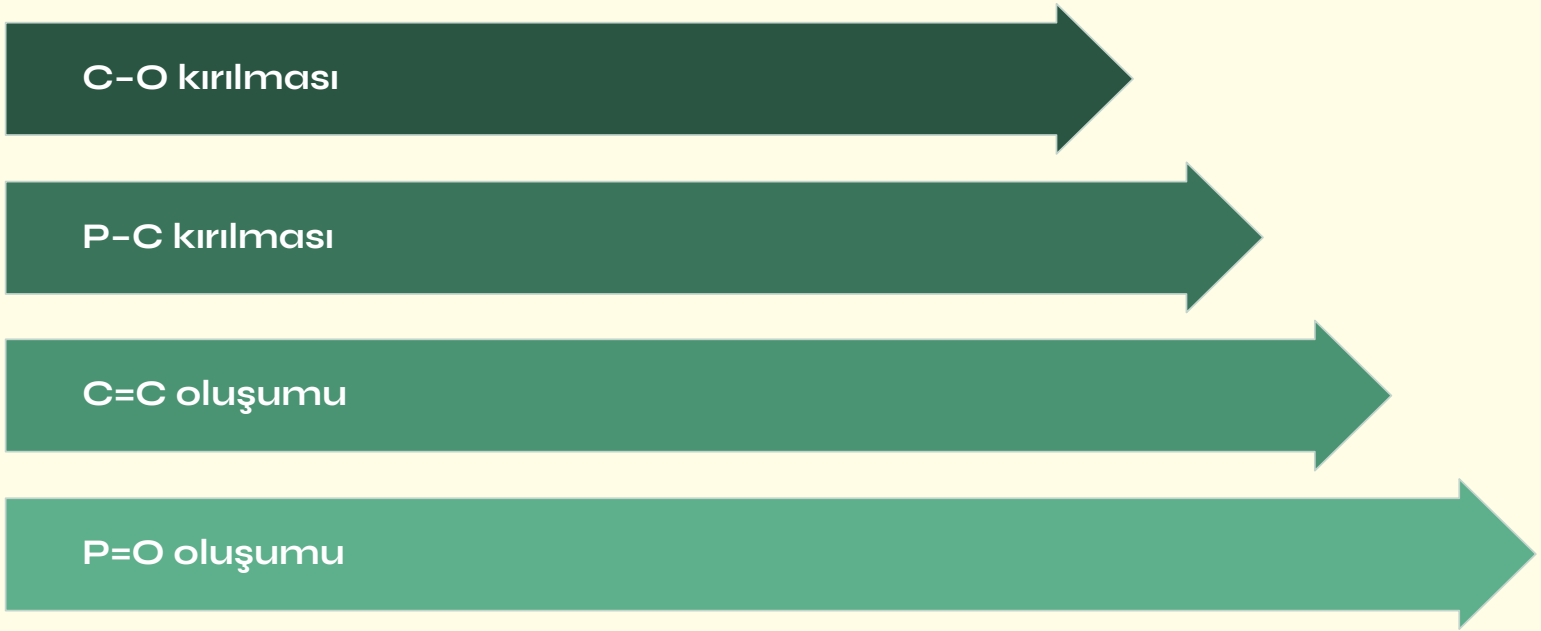
Lityum tuzlarının bulunmadığı koşullarda betain yapısı kararlı bir ara ürün olarak saptanamamıştır.

Doğrudan Dönüşüm

Geçiş hali doğrudan oksafosfetana dönüşür.

Oksafosfetanın Parçalanması

Sterik gerginlik ve elektronik talepler nedeniyle kararsız olan halka, siklo-eliminasyon (retro-[2+2]) ile parçalanır:



Kırılan Bağlar

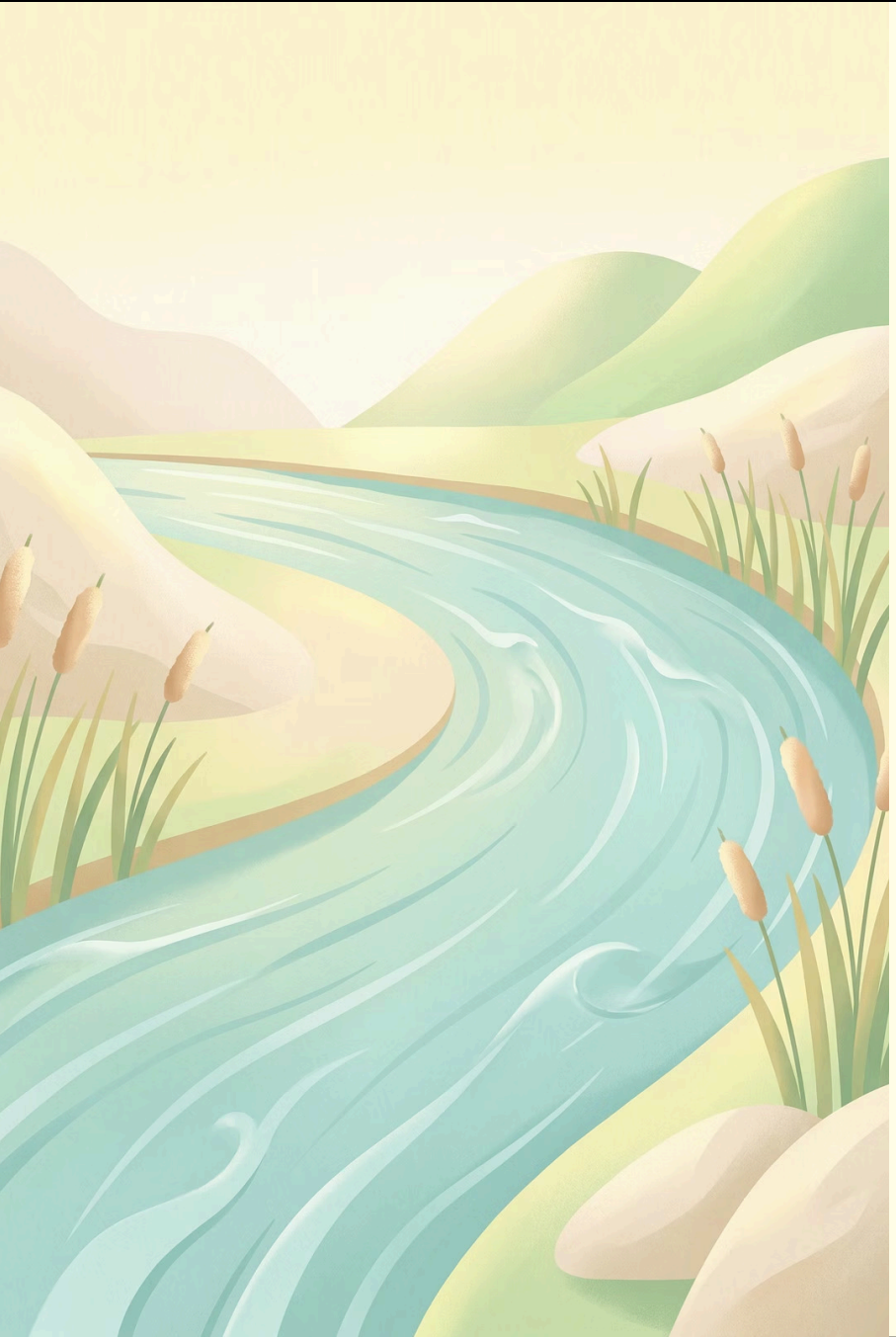
- C–O sigma bağı kırılır
- P–C sigma bağı kırılır

Oluşan Bağlar

- Karbon-karbon pi bağı (alken) inşa edilir
- Fosfor-oksijen çift bağı (fosfin oksit) inşa edilir

Termodinamik İtici Güç: P=O Bağı

Bağ	Enerji (kJ/mol)	Tepkimedeki rolü
P=O	544–575	Yan ürün — tepkimenin itici gücü
C=C	602–614	Hedeflenen alken ürünü
C=O	745	Kırılan reaktif bağı
P–C	264	Kırılan reaktif bağı
C–O	358	Geçici kurulan ve kırılan bağ



Tek Yönlü Akış

Entalpi Düşüşü

P=O bağının oluşumu tepkimenin entalpisini dramatik biçimde düşürür ve sistemi ürünler yönüne kilitler.

Kimyasal Dengenin Ötesi

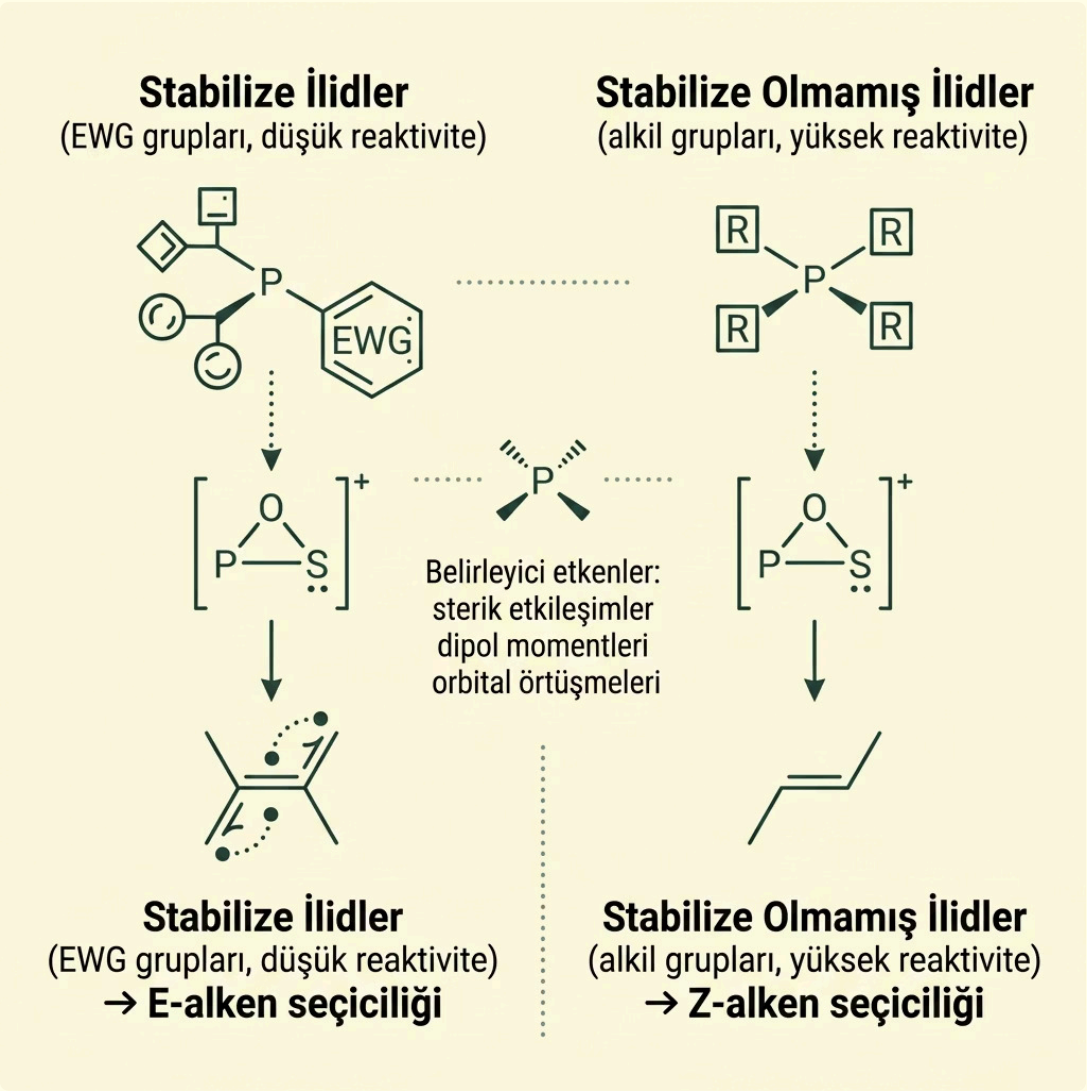
Bu durum, tepkimeyi kimyasal denge kavramının ötesinde tek yönlü bir akışa (driving force) sahip kılar.

Oksofilik Motor

Fosforun oksofilik karakteri, sistemde bir motor görevi görür.

> 💭 *Fosfor atomuna oksijeni bu kuvvetle çeken özellik verilmeseydi, ne Wittig tepkimesi gerçekleşebilir ne de bu tepkimeyle sentezlenen hayati moleküller var olabilirdi.*

Stereokimyasal Kontrol: Genel Çerçeve



Geometri Tayini

Oluşan alkenin geometrisi (Z veya E), kullanılan ilidin türü ve reaksiyon koşullarıyla hassas biçimde tayin edilir.

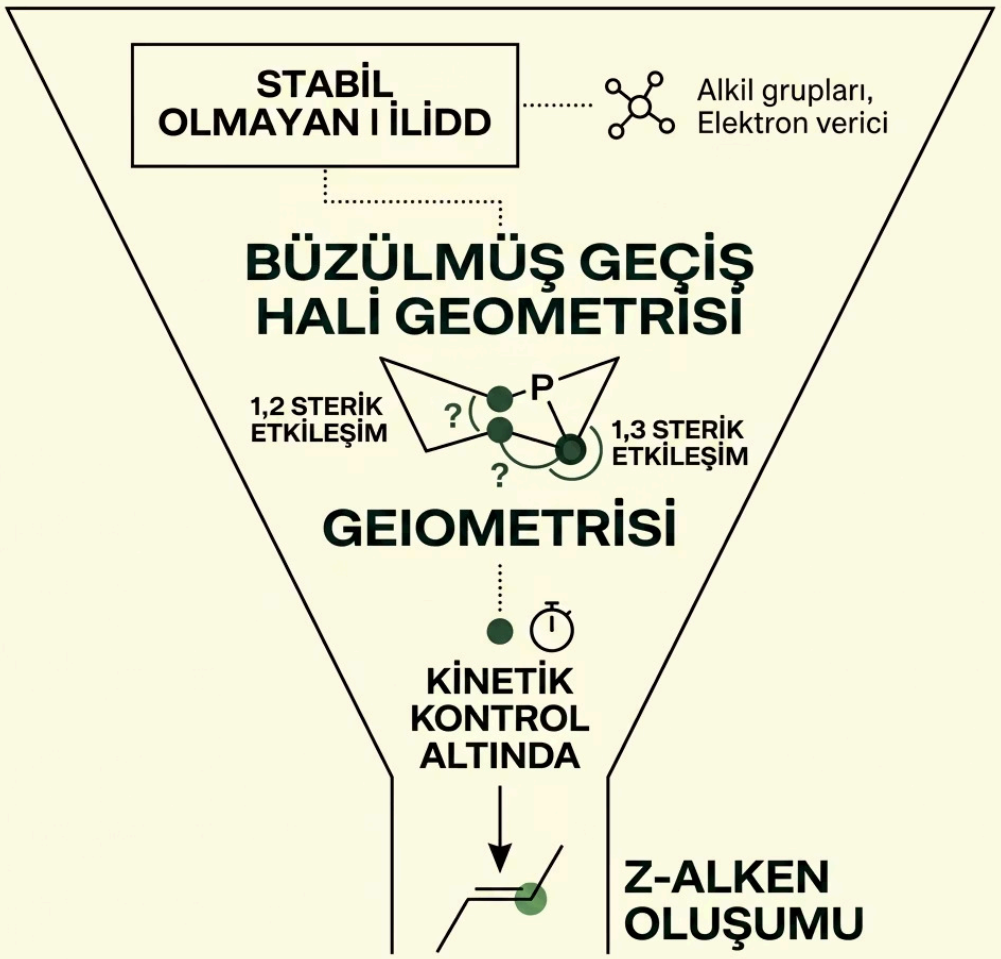
Belirleyici Etkenler

- Geçiş halindeki sterik etkileşimler
- Dipol momentleri
- Orbital örtüşmeleri

İki Sınıf, İki Sonuç

İki farklı ilid sınıfı, iki farklı stereokimyasal sonuç üretir.

Stabilize Olmamış İlidler → Z-Seçiciliği



Yüksek Reaktivite

Alkil grupları taşıyan (elektron verici) ilidler yüksek reaktiviteye sahiptir.

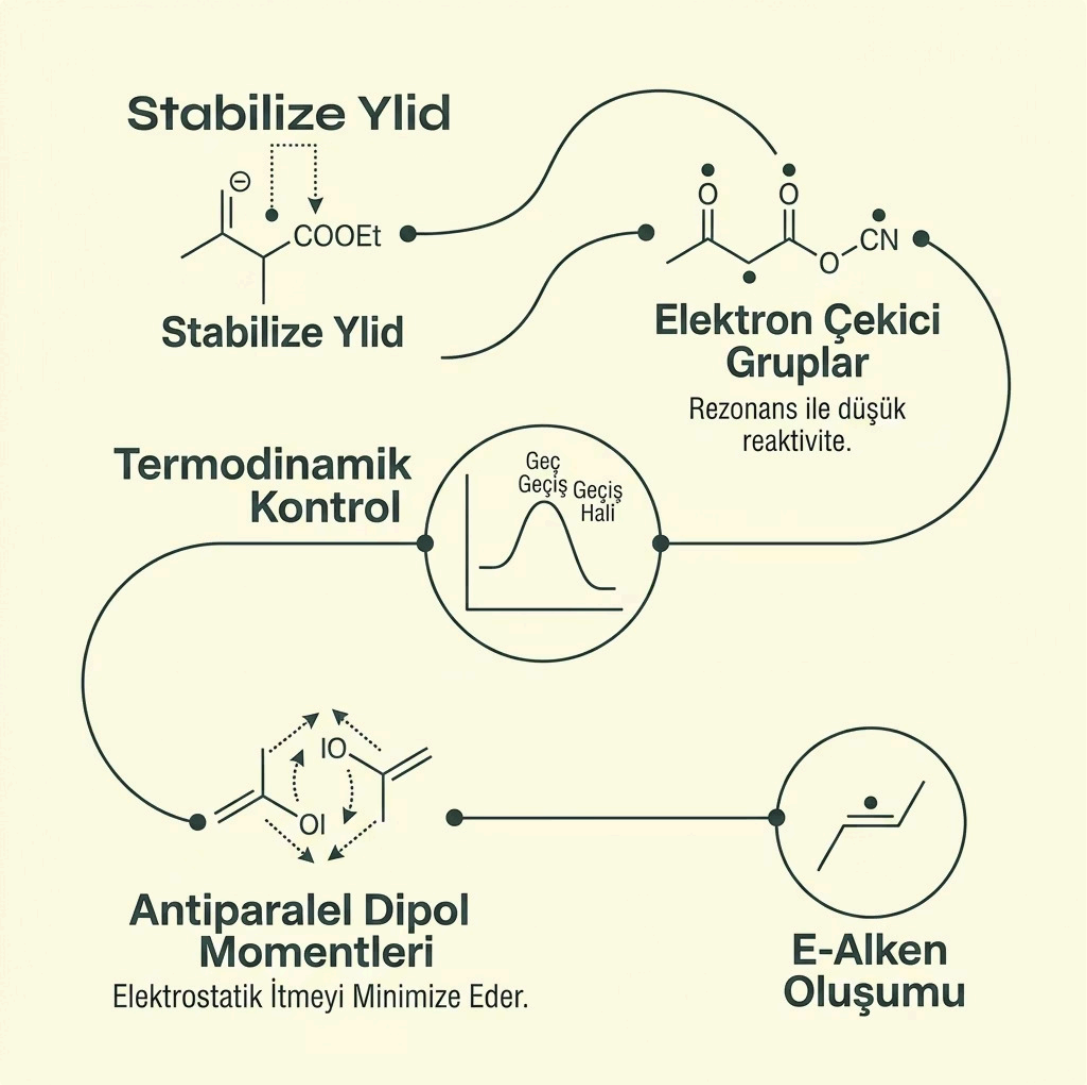
Vedejs Modeli

Vedejs Modeli'ne göre "puckered" (büzülmüş) bir geçiş hali geometrisi tercih edilir.

Kinetik Kontrol

1,2 ve 1,3 sterik etkileşimler, kinetik kontrolle **(Z)-alken** oluşumunu teşvik eder.

Stabilize İlidler → E-Seçiciliği



Düşük Reaktivite

Ester, keton veya siyanür gibi elektron çekici gruplar taşıyan ilidler, rezonans sayesinde daha az reaktiftir.

Termodinamik Kontrol

Tepkime termodinamik kontrole yakın ilerler; geçiş hali daha geç oluşur.

Antiparalel Dipoller

Reaktifler dipol momentlerini antiparalel konuma getirerek elektrostatik itmeleri minimize eder → **(E)-alken** oluşur.

Schlosser Modifikasyonu

1

Lityum Tuzu Kullanımı

Lityum tuzları kullanılarak ara ürünlerin dengesi değiştirilir.

2

Stereokimyasal Kayma

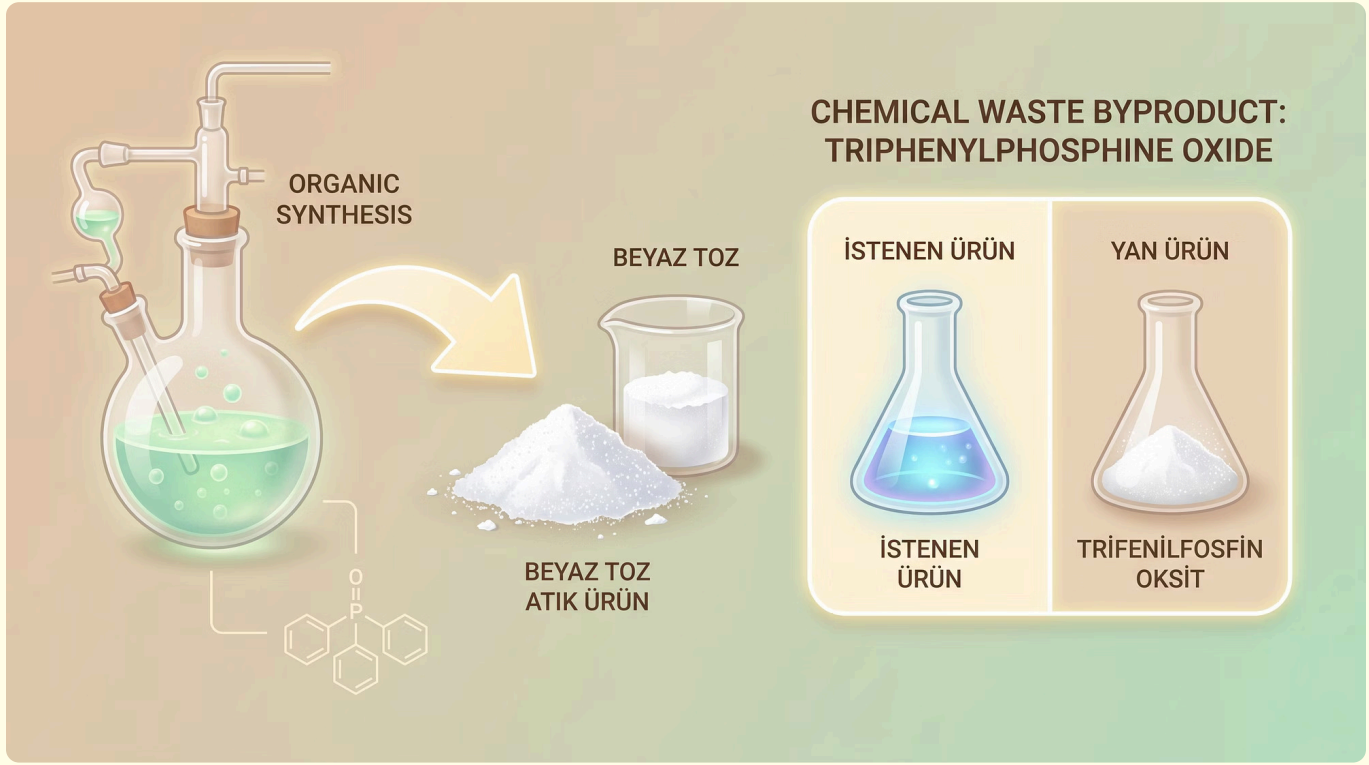
Z-seçiciliği E-seçiciliğine dönüştürülebilir ("stereochemical drift").

3

Yönlendirilebilir Hassasiyet

Bu esneklik, kimyasal sürecin yönlendirilebilir bir hassasiyetle tasarlandığını gösterir.

Geleneksel Wittig'in Sınırı

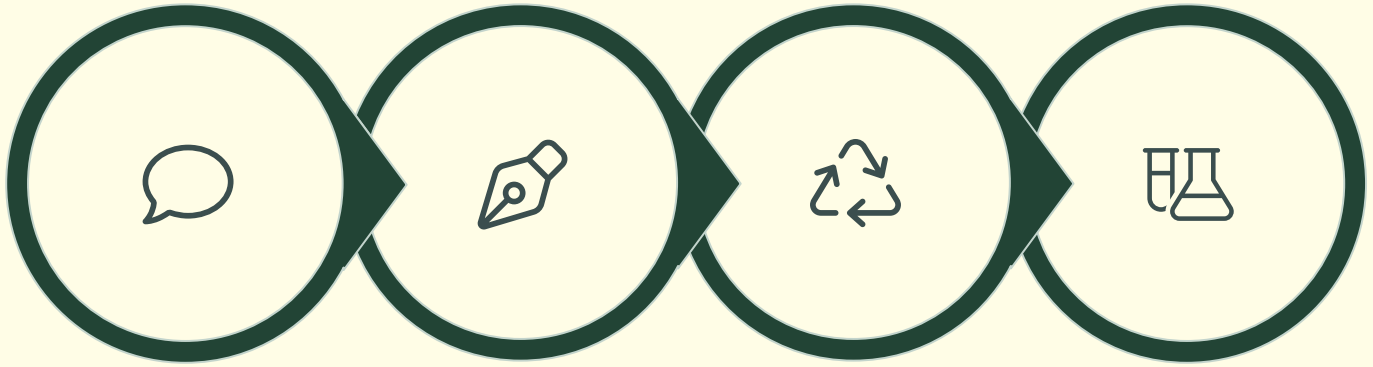


Stokiyometrik Atık Sorunu

Stokiyometrik miktarda oluşan trifenilfosfin oksit ($Ph_3P=O$) ayrıştırılması güç ve maliyetli bir atıktır.

⚠ Bu sorun, katalitik Wittig stratejisiyle aşılmaya çalışılmaktadır.

Katalitik Wittig: O'Brien Döngüsü



Fosfin oksit

Silan indirgeme

Fosfin yenilenmesi

İlid → Wittig

01

İndirgenme

Silanlar (fenilsilan veya difenilsilan) oluşan fosfin oksidi *in situ* tekrar fosfine indirger.

02

İlid Yenilenmesi

Yenilenen fosfin, alkil halojenürle tepkimeye girerek ilidi yeniden oluşturur.

03

Sürekli Döngü

Döngü sürekli işler; atom ekonomisi %100'e yaklaşır.

Katalitik Sistemin Özellikleri

Siklik Fosfin Oksitler

1-fenilfosfolan-1-oksit katalizör olarak kullanıldığında oda sıcaklığında yüksek verim elde edilir.

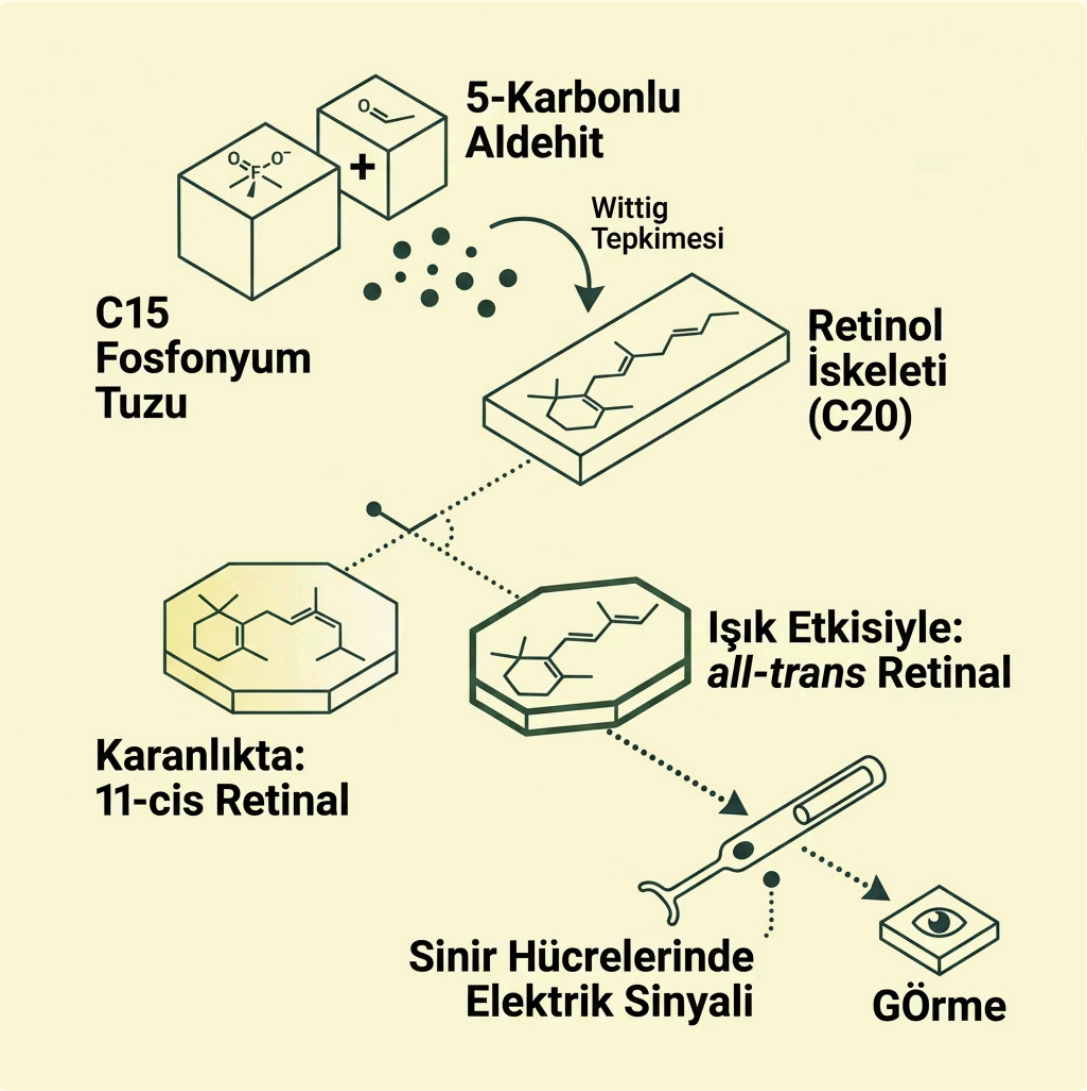
Asidik Katkılar

4-nitrobenzoik asit gibi asidik katkılar, indirgenme döngüsünü hızlandırmakla görevlendirilmiştir.

İktisat Prensibi

Bu yaklaşım, israfı önleyerek maksimum verim elde etmeyi amaçlayan bir "iktisat prensibinin" kimyasal yansımasıdır.

A Vitamini Sentezi ve Görme



Retinol İskeleti

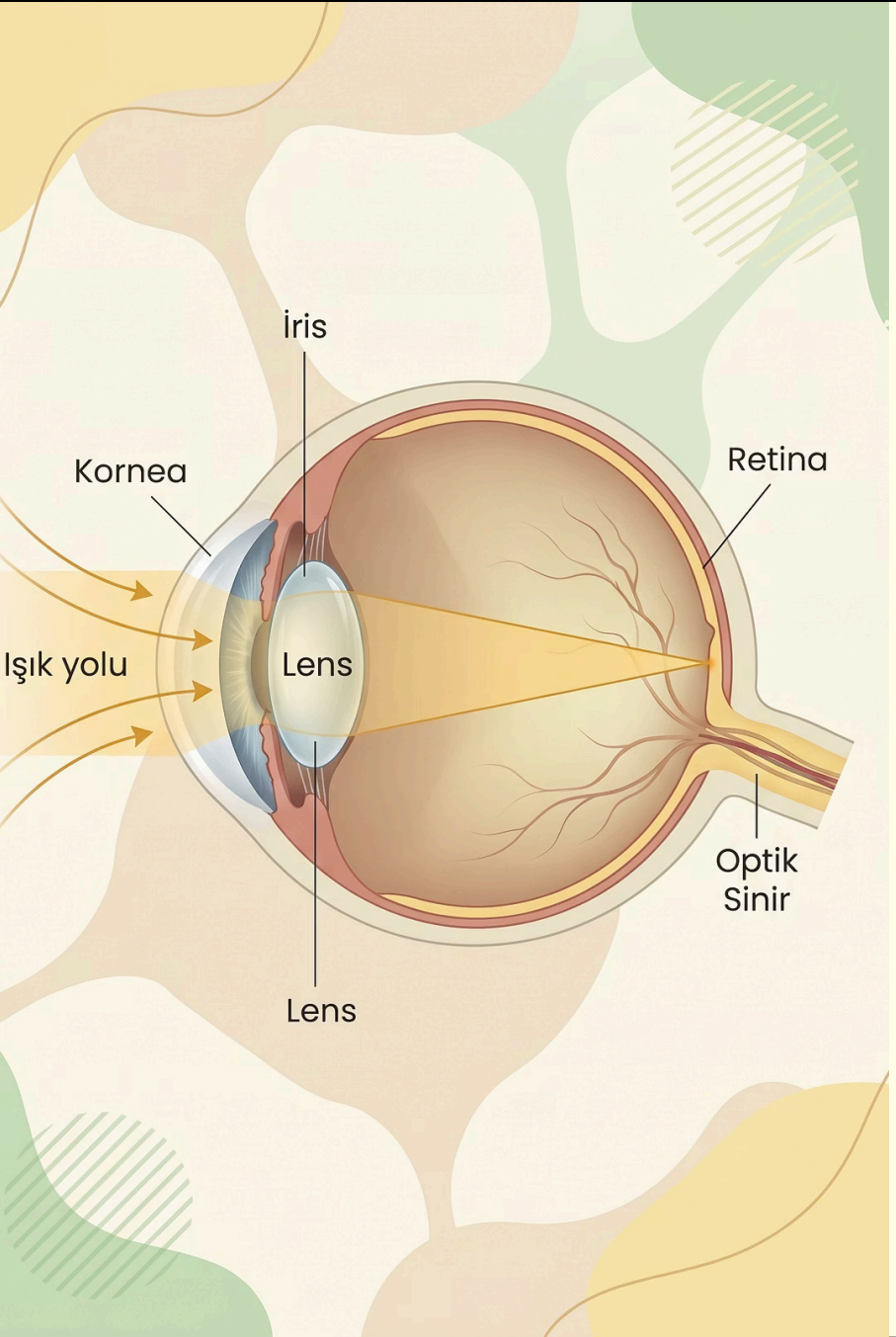
"C15 tuzu" ile 5 karbonlu bir aldehit Wittig tepkimesiyle birleştirilerek 20 karbonlu retinol iskeleti inşa edilir.

Görme Olayı

Görme olayı, retinal molekülünün **11-cis** formundan **all-trans** formuna ışıkla geçmesiyle başlar.

Sinir Sinyali

Bu geometrik değişim sinir hücrelerinde elektrik sinyali oluşturur.



Geometrinin Önemi: Görme Olayı

Aynı Atomlar, Farklı Diziliş

Karbon ve hidrojen atomları aynıdır; ancak uzaydaki dizilişleri "görme" işlevini mümkün kılar.

Rastgele Oluşsaydı

Çift bağlar rastgele oluşturulsaydı retinal ışığa tepki veremez, görme gerçekleşemezdi.

Programlanmış Geometri

Atomlar, belirli bir geometriyle dizildiklerinde bu işlevi yerine getirecek şekilde programlanmıştır.

> 💭 *Wittig tepkimesi, bu programın laboratuvar ortamındaki bir taklididir.*

Feromonlar: Tek Bir Atomun Farkı

Lymantria monacha — Rahibe Güvesi

Lymantria monacha (Rahibe güvesi), eşini bulmak için **(Z)-2-metil-7-oktadesen** molekülünü kullanır.

Z Geometrisi Zorunluluğu

Çift bağ mutlaka **Z (cis)** geometrisinde olmalıdır.

⊗ E izomeri üretilirse sinyal etkisiz kalır ya da iletişimi tamamen kesen antagonist bir etki yapar.

Anahtar-Kilit Hassasiyeti

Lymantria dispar — Çingene Güvesi

Lymantria dispar (Çingene güvesi) feromon olarak (+)-disparlure kullanır; (-)-izomeri bu tür için "dur" sinyali işlevi görür.

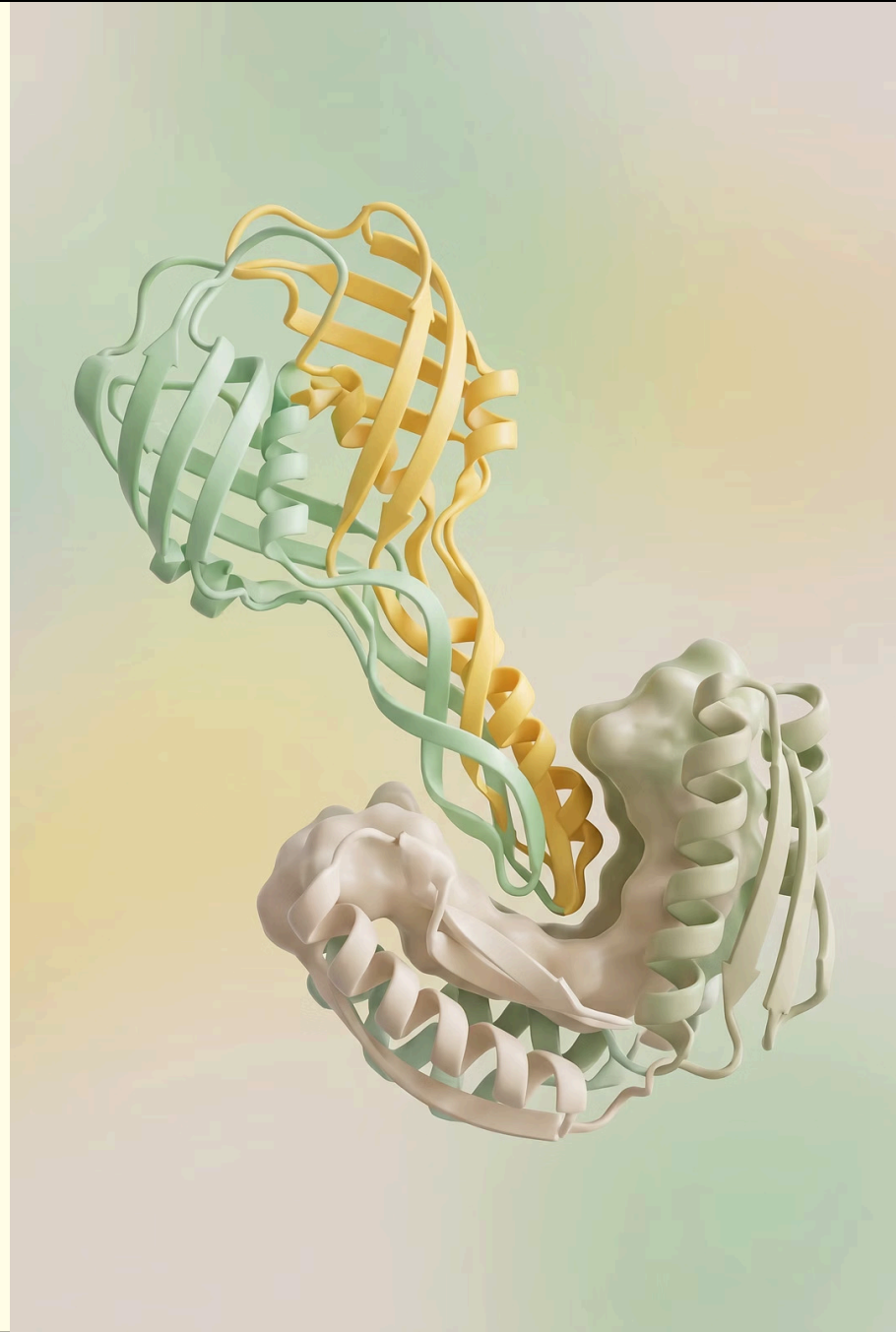
Bir Atomun Yönü

Bir atomun yönünün değişmesi "Gel" mesajını "Gelmeyin" mesajına dönüştürebilir.

Wittig'in Rolü

Wittig tepkimesinin Z-seçiciliği, tam da bu moleküllerin üretimi için gereken en güçlü araçtır.

> 💭 *Şuursuz atomların birleşerek kilometrelerce ötedeki bir canlıyı çağıracak anlamlı bir sinyal kurması; tesadüfle açıklanamayacak bir tasarım harikasıdır.*



Atomların Dili Üzerine

Ders kitaplarındaki "nükleofil elektrofile saldırır" veya "atom kararlı olmak ister" ifadeleri bilimsel metaforlardır.

Atomların Gerçek Doğası

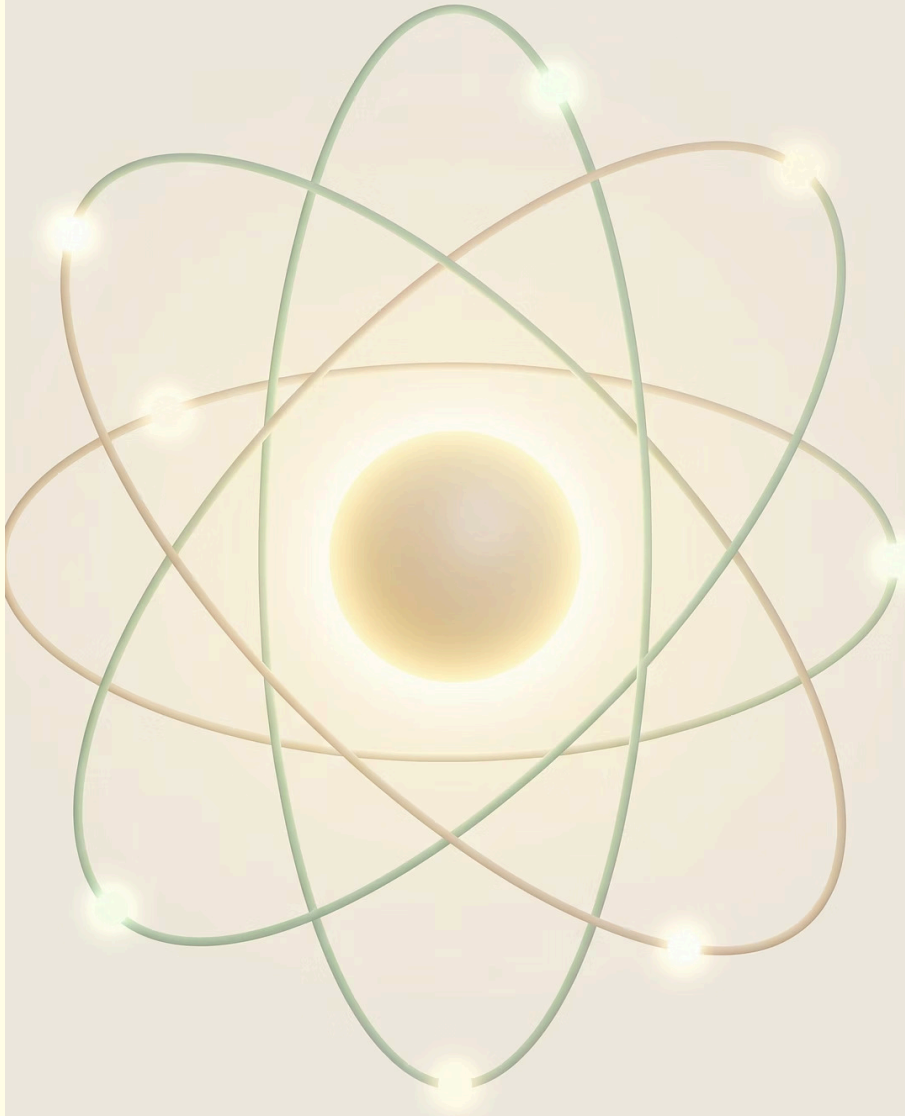
Fosfor atomunun duygusu, isteği veya saldırganlığı yoktur.

Gerçekte Olan

Atomlar, kendilerine çizilen yörüngelerde yasalara boyun eğerek hareket eder.

Yasanın Tanımı

"Yasa" dediğimiz şey bu itaatkâr hareketin değişmez düzeninin adıdır; yasanın kendisi maddeye hükmeden bir fail değildir.



Wittig Tepkimesi: Bir Bütün Olarak

Reaktiflerin elektronik yapısından oksafosfetanın anlık ömrüne; P=O bağının termodinamik gücünden A vitamininin retinasındaki işlevine kadar her aşama, tesadüfe yer bırakmayan bir hassasiyetle dokunmuştur.

Regio-Spesifik Kontrol

Çift bağın konumu reaktiflerin yapısıyla kesin olarak tayin edilir; termodinamik kararlılık belirleyici değildir.

Stereokimyasal Seçicilik

İlid türü ve reaksiyon koşullarıyla Z veya E geometrisi hassas biçimde kontrol edilir.

Katalitik Döngü

Maddeye işlenmiş yasaların disiplinli bir tecellisi olarak atom ekonomisi %100'e yaklaşır.

> 💭 *Laboratuvar şişesindeki bu tepkimeyi izlerken, yalnızca ürün verimini değil; o verimi sağlayan muazzam nizamı da görebilmek bilimin en derin kapısını aralar.*